

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-285151

(43) 公開日 平成6年(1994)10月11日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	Z	7252-4C		
33/00	Z	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平5-75872

(22) 出願日 平成5年(1993)4月1日

(71) 出願人 000228888

日本シャーウッド株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷5丁目27番7号 日本  
プランズウィック ビルディング 5階

(72) 発明者 小川 雅樹

東京都渋谷区千駄ヶ谷五丁目27番7号 日  
本プランズウィックビルディング5階 日  
本シャーウッド株式会社内

(74) 代理人 弁理士 佐々木 宗治 (外3名)

(54) 【発明の名称】 非晶質リン酸カルシウムをコートした医療用具

(57) 【要約】

【目的】 非晶質リン酸カルシウムを純度よくコーティングした医療用具を提供する。

【構成】 有機高分子を主成分とする基材に非晶質リン酸カルシウムを60重量%以上含有するコーティング層でコートされた医療用具。このコーティングの厚さが0.1~200 $\mu$ mである。そして、少なくとも生体組織と接触する部分が非晶質リン酸カルシウムでコートされている。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有機高分子を主成分とする基材に非晶質リン酸カルシウムを60重量%以上含有するコーティング層でコートした医療用具。

【請求項2】 コーティングの厚さが0.1~200 $\mu$ mであることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項3】 少なくとも生体組織と接触する部分が非晶質リン酸カルシウムでコートされていることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項4】 非晶質リン酸カルシウムの膜が非晶質リン酸カルシウムを80重量%以上含有していることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項5】 非晶質リン酸カルシウムのリン原子の数に対するカルシウム原子の数の比が1.1~1.9であることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項6】 非晶質リン酸カルシウムのリン原子の数に対するカルシウム原子の数の比が1.3~1.55であることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項7】 非晶質リン酸カルシウムの中にマグネシウムイオンが含まれていることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項8】 有機高分子が炭化水素系有機高分子、エステル基を含有する有機高分子、水酸基を含有する有機高分子、スルホン基を含有する有機高分子、カルボン酸を含有する有機高分子、ウレタン結合を含有する有機高分子から選ばれる有機高分子であることを特徴とする請求項1記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【請求項9】 非晶質リン酸カルシウムをコーティングする基材が有機繊維、及び/または、有機繊維を加工して得た織布、あるいは、不織布であることを特徴とする請求項1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は生体適合性に優れた非晶質のリン酸カルシウムをコーティングする事によって、特に血液と接触する機会が多い医療用具に対して優れた生体適合性以外に抗血栓性も付与した医療用具を提供するものである。

## 【0002】

【従来の技術】リン酸カルシウム、その中でも水酸アパタイトが優れた生体活性を有する事は、最近、医学関連の学会等で多く紹介され、医療に携わる研究者、および

医療用具を供給する者の常識とまでなっている。従って、水酸アパタイトの製法、応用に関する報告は数多くあり、代表的なものを列挙すると次のようなものがある。生体インプラント材料に関するものでは、特開平3-186272号公報ではアルミナ、ジルコニア等のセラミック材料、純チタン、チタン合金に水酸アパタイト等のリン酸カルシウム系材料をコーティングし、骨にインプラントする部材が開示されている。また、特公平2-13580号公報では、水酸アパタイト焼結体からなる生体用端子を生体内情報を外部に取り出す際の体内と体外を結ぶ部分に使用する技術が開示されている。実公平3-19884号公報では、生物の骨から作製した水酸アパタイトの生体用端子に関する技術も開示されている。特開平3-32676号公報では、水酸アパタイトの強度が低く実用化の妨げになっている点を改良すべく、ジルコニアあるいは、アルミナと水酸アパタイトとの複合体に関する技術が開示されている。

【0003】また、水酸アパタイトの製法に関しても特公平2-13580号公報では、焼結法が開示されており、金属インプラントへのプラズマスプレー法に関しては、特公昭58-50737号公報に、セラミック芯材へのプラズマ溶射法に関しては特公昭59-46911号公報、特開昭62-34559号公報、特開昭62-57548号公報、特開昭63-46165号公報等が開示がある。さらに有機高分子に対して水酸アパタイト等を溶射する技術が特開平1-291859号公報に開示がある。スパッタリング法に関しては、特開昭58-109049号公報に開示があり、フレーム溶射法に関しては、日本セラミックス協会1988第一回秋期シンポジウム講演予稿集P. P401~402に開示がある。ガラスフリットによる焼付け法に関しては、第9回バイオマテリアル学会大会予稿集(1987, P6)に開示がある。さらに電気泳動法に関しては、日本セラミックス協会1988P. P417~418に開示がある。そして、イオンの種類、濃度を人の血漿と同じ組成にした人工体液から水酸アパタイトを析出させる方法に関しては、特公昭62-10939号公報、特公平1-54290号公報、特開平2-255515号公報、特開平3-97466号公報、特開平4-144566号公報に開示がある。また、カルシウムイオンとリン酸イオンを水溶液中で反応させて、生成した水酸アパタイトをコーティングする方法が特開平4-224747号公報に開示されている。

【0004】非晶質のリン酸カルシウムのコーティングに関する報告は、数は少ないが、たとえば、特開平5-57011号公報には、金属、あるいは、セラミック製の心材にリン酸カルシウム系の化合物をコートし、それを水熱反応で水酸アパタイトに変化させ、更にその層の上にリン酸三カルシウムまたは非晶質リン酸カルシウムのコートを施したインプラント材の開示がある。しかし

ながら、この公報に記述のある非晶質リン酸カルシウムのコーティング方法（溶射法、スパッタリング法）では、直接有機高分子の上に安定的なコーティング膜を生成させることはできない。しかも生成した非晶質リン酸カルシウムの組成比が一定せず、生体内に埋植した場合、リン酸イオン、カルシウムイオンが溶出し易く、長期に渡ってコーティング膜をインプラント材表面に確保することができないばかりでなく、患者によっては、危険な場合が生じる可能性もある。一般に非晶質のリン酸カルシウムの医療用途に関する文献は、非晶質のリン酸カルシウムが常温では比較的不安定で湿った状態では、数日から1ヶ月程度の間に水酸アパタイトに変化することが分かっていることと純度よく非晶質のリン酸カルシウムを製造する方法が確立されていないこともあって、これ以外には見つけることができなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】水酸アパタイトの生体適合性、中でも硬組織（骨、歯）に関する研究が進んでおり、一部は実用化まで進んでいる一方、他の軟組織、血液、粘膜組織等にはあまり研究が進んでいない。特に血液との相互作用を議論する場合には、まず第一に抗血栓性に関する評価が必要となる。しかしながら、この分野の研究は水酸アパタイト自身に優れた抗血栓性が報告されておらず、進んでいないのが現状である。現在、医療用具に抗血栓性を付与する技術としては、マイクロ相分離ポリウレタンのように抗血栓性を有する素材を使用する方法、ヘパリンのような血液の抗凝固剤を徐放させる方法、ウロキナーゼのような線溶性を有する生体由来材料（薬品）を基材の上に固定する方法等が採用されている。しかしながら、マイクロ相分離ポリウレタンでは抗血栓性が充分ではなく、ヘパリンの徐放では、その効果の持続性に問題があると同時に生体全体にヘパリンの抗血栓性の効果が現れることから、出血性の疾患を有する患者に対しては、使用できないという問題もあった。ウロキナーゼを固定する方法も時間と共に失活し、十分な抗血栓性を長期に渡って確保できないという問題点があった。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、水酸アパタイトが他の人工材料に比較して例外的に優れた生体適合性があるのに注目し、湿った状態で徐々に水酸アパタイトに変化していく非晶質のリン酸カルシウムに着目して研究を続けた結果、驚くべきことにこの非晶質のリン酸カルシウムが長期に渡って優れた抗血栓性を有することを発見した。しかも、水酸アパタイトが有していた生体適合性も保持していることも分かった。本発明者は、さらに研究を続けた結果、この非晶質リン酸カルシウムを純度よくコーティングする技術をも開発し、本発明に至った。即ち、

(1) 有機高分子を主成分とする基材に非晶質リン酸カ

ルシウムを60重量%以上含有するコーティング層でコートした医療用具。

(2) コーティングの厚さが0.1~200 $\mu$ mである上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

(3) 少なくとも生体組織と接触する部分が非晶質リン酸カルシウムでコートされている上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

(4) 非晶質リン酸カルシウムの膜が非晶質リン酸カルシウムを80重量%以上含有していることを特徴とする上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

(5) 非晶質リン酸カルシウムのリン原子の数に対するカルシウム原子の数の比が1.1~1.9であることを特徴とする上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【0007】(6) 非晶質リン酸カルシウムのリン原子の数に対するカルシウム原子の数の比が1.3~1.5であることを特徴とする上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

(7) 非晶質リン酸カルシウムの中にマグネシウムイオンが含まれている上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

(8) 有機高分子が炭化水素系有機高分子、エステル基を含有する有機高分子、水酸基を含有する有機高分子、スルホン基を含有する有機高分子、カルボン酸を含有する有機高分子、ウレタン結合を含有する有機高分子から選ばれる有機高分子である上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

(9) 非晶質リン酸カルシウムをコーティングする基材が有機繊維、及び/または、有機繊維を加工して得た織布、あるいは、不織布である上記第1項記載の非晶質リン酸カルシウムをコーティングした医療用具。

【0008】

【作用】本発明中、非晶質リン酸カルシウムとは、たとえば、理学電気製薄膜X線回折装置を使って測定した場合、結晶に起因する回折ピークがないリン酸カルシウムのことを言う。但し、本発明の非晶質リン酸カルシウムの効果を出現させるためには、少なくとも60重量%の非晶質リン酸カルシウムが有れば良く、この重量%とは、たとえば、100%結晶水酸アパタイトとして三菱マテリアル（株）製焼結水酸アパタイト粉末を使い、100%非晶質のリン酸カルシウムとしては、本発明の実施例1のコーティング膜を剥ぎ落とし微粉末化してものを使って、各種ブレンドを行ってX線回折を行い、2 $\theta$ で26度近傍のピークの面積を使って検量線を作成し、各試料の非晶質のリン酸カルシウムの量を算定した。他の結晶が混入している場合もその結晶を100%含有する材料を使って検量線を作成し、非晶質リン酸カルシウムの重量%を算定することができる。本発明の非晶質リ

ン酸カルシウムの効果を十分に引き出す為には、80重量%以上の非晶質リン酸カルシウムを含有する層でコートされていることが好ましい。本発明の非晶質リン酸カルシウムは有機高分子からなる基材にコーティングすることが必要であるが、これは、有機高分子が素材的に生体に対して毒性の無いものが多く、軽く、強度が高く、価格的にも比較的安価であることと非晶質水酸アパタイトをコートできる素材が多いことによっている。本発明では、少なくとも生体組織と接触する部分が非晶質のリン酸カルシウムでコートされていることが好ましいが、これは非晶質リン酸カルシウムが優れた生体適合性と共に長期に渡って優れた抗血栓性を有しているからである。非晶質リン酸カルシウムの膜の厚さは、0.1~200 $\mu$ mが好ましい。0.1 $\mu$ m未満では、工業的に均一にコーティングできないからであり、又、生体内に埋設されている間にこの非晶質リン酸カルシウム膜が侵食されて消失してしまう可能性が有るからである。200 $\mu$ mを越えると温度、湿度に対する基材と非晶質リン酸カルシウムとの膨張率の差による歪が大きくなり、結果として水酸アパタイト層にヒビが入り易くなり、そのヒビを核として剥離し易くなる為である。また、非晶質リン酸カルシウム層を形成させるまでの時間が長くなるため製造コストが上昇する等々、このように膜を厚くする工業的意味が無くなってしまふからである。本発明の非晶質リン酸カルシウムはリン原子の数に対するカルシウム原子の数の比が好ましくは、1.1~1.9、さらに好ましくは、1.3~1.55であるが、これはこの値以外では充分な抗血栓性を得るのが難しいからである。

【0009】本発明の非晶質リン酸カルシウムはマグネシウムイオンを含有していることが好ましいが、これは、マグネシウムイオンは非晶質リン酸カルシウムから\*

\*結晶性の水酸アパタイトへの変化を抑制する働きが有るからであり、その量によって変化の速度をコントロールする事が可能である。非晶質リン酸カルシウムは、結晶性の水酸アパタイトに比較して耐屈曲性に優れているが、それでも弾性率の低いエラストマーへコーティングした場合は、実際の使用条件下で剥離する懸念が高い。これを防ぐために比較的弾性率の高い高分子を繊維状にして、これに非晶質リン酸カルシウムをコーティングした方が、耐屈曲性に優れた製品を得ることができる。

【0010】

【実施例】

【実施例1~3】使用した基材は、株式会社東機貿販売の GOLASKI MILLIKNIT内径6mmのダクロン糸（ポリエチレンテレフタレート）製人工血管を水で5時間ソックスレー抽出したものを使用した。この人工血管への非晶質リン酸カルシウムのコーティングは次のようにして行った。即ち、飽和濃度を越えるリン酸カルシウム量を溶解した水溶液中【水溶液（1）】でリン酸カルシウムの核の生成を促進するガラス粉末【核生成ガラス】と基材とを36.5℃で24時間接触させる。表面に水酸アパタイトの核が付着した基材を水溶液（1）よりも更に濃度の高い水溶液（2）に所定の温度で所定の時間浸漬して非晶質リン酸カルシウム膜を生成させる。蒸留水で洗浄した後、乾燥させて非晶質リン酸カルシウムでコートされた人工血管を得た。

【0011】【核生成ガラスの製造方法】水酸アパタイトの核を生成させるためのガラス粉末を次のようにして作製した。

【0012】

【表1】

CaCO <sub>3</sub> .....	28.431g
MgO .....	2.289g
$\beta$ -Ca <sub>2</sub> P <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .....	14.517g
CaF <sub>2</sub> .....	0.249g
SiO <sub>2</sub> .....	17.015g

→

#### <ガラスの組成>

CaO .....	49.87 mol%
SiO <sub>2</sub> .....	35.46
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> .....	7.153
MgO .....	7.111
CaF <sub>2</sub> .....	0.399

【0013】上の試薬を乳鉢を使って微粉末化し、均一に混合した後、白金ルツボに入れて1450℃で2時間熔融した。これを鉄板に流して急冷した後、ボールミルを使って粉碎した。これを分級用のフルイを使って粒径が100~600 $\mu$ mのものを取り出して、洗浄、乾燥

後、核生成ガラスとした。

【0014】【水溶液（1）、水溶液（2）の製法】●実質的に飽和及至過飽和濃度の水酸アパタイト成分水溶液は次のような組成で作製し、塩酸の量をコントロールして36.5℃でのpHの値を水溶液（1）は7.25

に、水溶液（２）は所定の値に調節した。

＜水溶液１リットル中の組成＞

	水溶液（１）	水溶液（２）
NaCl	7.996g	11.994g
NaHCO <sub>3</sub>	0.350g	0.525g
KCl	0.224g	0.336g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ・3H <sub>2</sub> O	0.228g	0.410g
MgCl <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O	0.305g	0.458g
CaCl <sub>2</sub>	0.278g	0.417g
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.071g	0.107g
1NHC1	約45ml	約68ml
トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン	6.057g	8.086g

\*水溶液（２）は孔径0.8μmのフィルターを通して \*そのまま使用した。

生成したゾル分を除去した。

【0015】

比較例１は、非晶質リン酸カルシウムをコートしない人

【表２】

工血管（水によるソックスレー抽出は行っている。）を\*

	比較例１	比較例２	実施例１	実施例２	実施例３
ACP重量%	—	50	65	85	100
水溶液(2)のpH	—	7.3	7.4	7.4	7.6
恒温層の温度	—	45.0	40.0	36.5	36.5
コーティング膜厚(μ)	—	0.25	0.25	0.30	0.25
Ca/P比	—	1.65	1.52	1.35	1.32
抗血栓性 1ヶ月	全面血栓	全面血栓	血栓 少	血栓 無	血栓 無
3ヶ月	血栓 少	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 無
6ヶ月	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 無
吻合部肥厚 3ヶ月	中程度	殆ど無し	殆ど無し	無	無
6ヶ月	大	僅か	僅か	殆ど無し	殆ど無し

\*ACP：非晶質リン酸カルシウム

\*Ca/P比：リン原子の数に対するカルシウム原子の数の比

→日立製作所製SEM S-2500Cを使用し、堀場製X

線マイクロアナライザーEMAX3700を使って測定

した。

\*コーティング膜厚(μ)：走査型電子顕微鏡を使って計測した。

【0016】 [抗血栓性・吻合部肥厚] 成犬の腹部大動脈の一部約20mmを人工血管で置換し、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後に摘出し、観察した。以上の結果から、本発明の人工血管（医療用具）が抗血栓性に優れると同時に吻合部の内膜肥厚も殆どなく従来の人工血管対比、極

めて優れた性能を有していることが分かる。

【0017】 [実施例4～8] 実施例4～8では、コーティングの厚さは0.1～200μmが好ましいことを示す。外径3.5mm、内径2.5mm、長さ20mmのポリエーテルスルホン（ICI社PES4100G）

製円筒を作製する。この円筒に実施例3に準ずる方法で非晶質リン酸カルシウムをコーティングする。コーティング厚さは、水溶液(2)に浸漬する時間を変えて調節した。この試料をエチレンオキシドガス滅菌し、兎の腹\*

\*部大動脈の一部を置換した。接合部は本来の血管を試料端部にかぶせ、縫合糸にて固定した。

【0018】

【表3】

	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
ACP重量%	100	100	100	100	100
Ca/P比	1.30	1.33	1.30	1.34	1.32
コーティング膜厚(μ)	0.08	0.15	20	190	210
抗血栓性 1ヶ月	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 無	-*
3ヶ月	血栓 中	血栓 少	血栓 無	血栓 無	-*
6ヶ月	血栓 中	血栓 無	血栓 無	血栓 無	-*

-\*: コーティング膜にひびが入り、部分的に剥離が生じたのでテストができなかった。

→実施例7にも比較的大きなひびが生じたが、剥離にまでは至らなかったものでテストする事が可能であった。

【0019】以上の結果から、本発明の医療用具に於ける非晶質リン酸カルシウムの膜厚さは0.1~200μmが好ましいことがわかる。

【0020】[実施例9~13] 実施例9~13では、非晶質リン酸カルシウムのリン原子の数に対するカルシウム原子の数の比は1.1~1.9、更に好ましくは、1.3~1.55であることを示す。試料は次のようにして作製した。外径2.0mm、内径1.3、長さ20cmのポリウレタン(サーメディックス社製医療用ポリウレタンEG60D)カテーテルを押し出し成形し、アセトンで1時間洗浄する。このカテーテルをN-β(ア※

※ミノエチル) -γ-アミノプロピルトリメトキシシランの5%メタノール溶液にディップし、室温で乾燥させる。この試料を各種水素イオン濃度の水溶液(2)に浸漬して所定の非晶質リン酸カルシウムのコーティングを行った。この際に水溶液(2)のマグネシウムイオン濃度を必要に応じて変化させた。出来上がったカテーテルはエチレンオキシドガス滅菌を施した後、兎頸部の動静脈のシャントとして留置し、一定時間後取り出してカテーテル内部に付着した血栓の有無・程度で評価した。

【0021】

【表4】

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
ACP重量%	100	100	100	100	100	100
Ca/P比	1.0	1.2	1.35	1.50	1.85	1.95
コーティング膜厚(μ)	1.25	1.15	1.20	1.25	1.30	1.25
抗血栓性 24時間	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 少
48時間	血栓 中	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 少	血栓 中
1週間	血栓 中	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 少	血栓 中

【0022】

【発明の効果】水酸アパタイトが優れた生体適合性を示すことは良く知られているが、非晶質のリン酸カルシウ

ムが優れた抗血栓性を示すことは今まで知られていなかった。本発明を利用して各生体組織との適合性に関しては、水酸アパタイトと同等で、かつ抗血栓性をも付加し

た新しい医療用具を提供することができる。

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-285151

(43)Date of publication of application : 11.10.1994

---

(51)Int.Cl.

A61L 27/00

A61L 33/00

---

(21)Application number : 05-075872

(71)Applicant : NIPPON SHERWOOD KK

(22)Date of filing : 01.04.1993

(72)Inventor : OGAWA MASAKI

---

### (54) MEDICAL INSTRUMENT COATED WITH AMORPHOUS CALCIUM PHOSPHATE

#### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a medical instrument coated with amorphous calcium phosphate with excellent purity.

CONSTITUTION: In this medical instrument, a base member composed mainly of an organic macromolecule is coated with a coating layer containing 60weight% or more of amorphous calcium phosphate. Thickness of this coating layer is 0.1-200  $\mu$  m. At least a portion to be brought into contact with an organism tissue is coated with the amorphous calcium phosphate.



JP H06-285151

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] A medical supply which carried out the coat of the amorphous calcium phosphate to a substrate which uses an organic high polymer as the main ingredients by a coating layer contained 60% of the weight or more.

[Claim 2] A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1, wherein thickness of coating is 0.1-200 micrometers.

[Claim 3] A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1, wherein the coat of the portion which contacts a body tissue at least is carried out with amorphous calcium phosphate.

[Claim 4] A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1, wherein a film of amorphous calcium phosphate contains amorphous calcium phosphate 80% of the weight or more.

[Claim 5] A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1, wherein ratios of the number of calcium atoms to the number of phosphorus atoms of amorphous calcium phosphate are 1.1-1.9.

[Claim 6] A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1, wherein ratios of the number of calcium atoms to the number of phosphorus atoms of amorphous calcium phosphate are 1.3-1.55.

[Claim 7] A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1, wherein magnesium ion is contained in amorphous calcium phosphate.

[Claim 8] An organic high polymer in which an organic high polymer contains a hydrocarbon system organic high polymer and an ester group, A medical supply which coated the amorphous calcium phosphate according to claim 1 being an organic high polymer chosen from an organic high polymer containing a hydroxyl group, an organic high polymer containing a sulfone group, an organic high polymer containing carboxylic acid, and an organic high polymer containing a urethane bond.

[Claim 9] A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given in the Claim 1 paragraph, wherein a substrate which coats amorphous calcium phosphate is textile fabrics which processed and obtained organic textiles and/or organic textiles, or a nonwoven fabric.

**DETAILED DESCRIPTION**

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] By coating amorphous calcium phosphate which is excellent in biocompatibility, this invention provides the medical supply which also gave anti-thrombus nature in addition to the biocompatibility outstanding to the medical supply with many opportunities to contact especially blood.

[0002]

[Description of the Prior Art] Having [ many ] calcium phosphate and the living body activity in which hydroxyapatite was excellent also in it are introduced at a medicine-related society etc., and it has become recently to the common sense of the researcher engaged in Medical Science Division, and those who supply a medical supply. Therefore, there are many reports of the process of hydroxyapatite and application, and when typical things are enumerated, there is the following. In the thing about a vital implant material, charges of a ceramic material, such as alumina and zirconia, unalloyed titanium, and a titanium alloy are coated with calcium phosphate system materials, such as hydroxyapatite, in JP,H3-186272,A, and the member which carries out the implant to a bone is indicated. The art used for the portion which connects with JP,H2-13580,B the inside of the body and the outside of the body at the time of taking out information in the living body for the terminal for living bodies which consists of a hydroxyapatite sintered compact outside is indicated. In JP,H3-19884,Y, the art about the terminal for living bodies of the hydroxyapatite produced from the bone of the living thing is also indicated. In JP,H3-32676,A, the art about the complex of zirconia or alumina, and hydroxyapatite is indicated that the point that the intensity of hydroxyapatite is the hindrance of utilization low should be improved.

[0003] Also about the process of hydroxyapatite, in JP,H2-13580,B. The sintering process is indicated and about the plasma-spraying method to the metal implant, About the plasma spray process to a ceramic core material, JP,S59-46911,B, JP,S62-34559,A, JP,S62-57548,A, JP,S63-46165,A, etc. have an indication at JP,S58-50737,B. An indication has the art which furthermore carries out thermal spraying of the hydroxyapatite etc. to an organic high polymer in JP,H1-291859,A. About sputtering process, JP,S58-109049,A has an indication, and Ceramic Society of Japan 1988 first autumn symposium lecture proceedings P.401 - 402 have an indication about a flame-spraying method. About the burning method by glass frit, the 9th biomaterial society convention proceedings (1987, P6) have an indication. Furthermore about an electrophoresis method, Ceramic Society of Japan 1988P.P417 - 418 have an indication. Concerning [ and ] the method of depositing hydroxyapatite from the artificial body fluid which made the kind of ion, and concentration the same presentation as people's plasma, JP,S62-10939,B, JP,H1-54290,B, JP,H2-255515,A, JP,H3-97466,A, and JP,H4-144566,A have an indication. Calcium ion and phosphoric acid ion are made to react in solution, and the method of coating the generated hydroxyapatite is indicated by JP,H4-224747,A.

[0004] Although there are few numbers, to JP,H5-57011,A, a report of coating of amorphous calcium phosphate, for example Metal, Or the coat of the compound of a calcium phosphate system is carried out to the heartwood made from ceramics, it is changed to hydroxyapatite by hydrothermal reaction, and there is an indication of the

implant material which gave the coat of tricalcium phosphate or amorphous calcium phosphate on the layer further. However, a stable coating film cannot be made to generate on a direct organic high polymer in the coating method (a spraying process, sputtering process) of the amorphous calcium phosphate which has description in this gazette. And when the composition ratio of the generated amorphous calcium phosphate was not fixed and the entheses is carried out to in the living body, A coating film is not not only securable for the implant material surface, but phosphoric acid ion and calcium ion are eluted easily, and the case of being dangerous may arise for some patients over a long period of time. Generally document about the medical-application way of amorphous calcium phosphate, Amorphous calcium phosphate in the state where it was comparatively unstable and became wet with ordinary temperature. Since the method of manufacturing amorphous calcium phosphate with that sufficient it turns out from several that it changes to hydroxyapatite during about one month and purity was not established, it was not able to be found other than this.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]The research on the hard tissue (a bone, a gear tooth) is progressing also in the biocompatibility of hydroxyapatite, and while progressing to utilization, research is seldom following the part to other tissues, blood, and membrane tissue. In arguing especially about an interaction with blood, the evaluation about anti-thrombus nature is needed in the first place first. However, the actual condition is that the anti-thrombus nature excellent in hydroxyapatite itself is not reported, and research of this field is not progressing. Now as art which gives anti-thrombus nature to a medical supply, The method of using the raw material which has anti-thrombus nature like micro phase separation polyurethane, the method of making the anticoagulant of blood like heparin release gradually, the method of fixing on a substrate the living body origin material (medicine) which has fibrinogenolysis nature like urokinase, etc. are adopted. however, micro phase separation polyurethane was not enough as anti-thrombus nature, and in gradual release of heparin, while there was a problem in the durability of the effect, there was also a problem that it could not be used for the whole living body from the effect of the anti-thrombus nature of heparin showing up to the patient who has a hemorrhagic disease. The method of fixing urokinase was also deactivated with time, and had the problem that sufficient anti-thrombus nature was not securable over a long period of time.

[0006]

[Means for Solving the Problem]this invention person notes that there is biocompatibility hydroxyapatite excelled [ biocompatibility ] in an exception target as compared with other artificial materials, As a result of continuing research in the state where it became wet, paying attention to amorphous calcium phosphate which changes to hydroxyapatite gradually, it discovered having the anti-thrombus nature this amorphous calcium phosphate excelled [ nature ] in a surprising thing over a long period of time. And it also turned out that biocompatibility which hydroxyapatite had is also held. As a result of continuing research further, this invention person also developed art which coats this amorphous calcium phosphate with sufficient purity, and resulted in this invention. Namely, a medical supply which carried out the coat of the amorphous calcium phosphate to a substrate which uses (1) organic high polymer as the main ingredients by a coating layer contained 60% of the weight or more.

- (2) A medical supply in which thickness of coating coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph which is 0.1-200 micrometers.
- (3) A medical supply in which a portion which contacts a body tissue at least coated with amorphous calcium phosphate amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph by which the coat is carried out.
- (4) A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph, wherein a film of amorphous calcium phosphate contains amorphous calcium phosphate 80% of the weight or more.
- (5) A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph, wherein ratios of the number of calcium atoms to the number of phosphorus atoms of amorphous calcium phosphate are 1.1-1.9.
- [0007](6) A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph, wherein ratios of the number of calcium atoms to the number of phosphorus atoms of amorphous calcium phosphate are 1.3-1.55.
- (7) A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph in which magnesium ion is contained in amorphous calcium phosphate.
- (8) An organic high polymer in which an organic high polymer contains a hydrocarbon system organic high polymer and an ester group, A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph which is an organic high polymer chosen from an organic high polymer containing a hydroxyl group, an organic high polymer containing a sulfone group, an organic high polymer containing carboxylic acid, and an organic high polymer containing a urethane bond.
- (9) A medical supply which coated amorphous calcium phosphate given [ above-mentioned ] in the 1st paragraph a given substrate which coats amorphous calcium phosphate is textile fabrics which processed and obtained organic textiles and/or organic textiles, or a nonwoven fabric.

[0008]

[Function] Among this invention, amorphous calcium phosphate means calcium phosphate without the diffraction peak resulting from a crystal, for example, when it measures using the thin film X-ray diffractometer made from the physical science electrical and electric equipment. However, in order to make the effect of amorphous calcium phosphate of this invention appear. There should just be at least 60% of the weight of amorphous calcium phosphate, and with this weight %. For example, use the sintering hydroxyapatite powder by MITSUBISHI MATERIALS CORP. as a crystal water acid apatite 100%, and as calcium phosphate amorphous 100%, The coating film of working example 1 of this invention was stripped and formed into dropping impalpable powder, using the thing, various blends were performed, the X diffraction was performed, the analytical curve was prepared using the area of the peak of about 26 degrees by 2 theta, and the quantity of amorphous calcium phosphate of each sample was calculated. Also when other crystals are mixing, an analytical curve can be prepared using the material which contains the crystal 100%, and weight % of amorphous calcium phosphate can be calculated. In order to fully pull out the effect of amorphous calcium phosphate of this invention, it is preferred that the coat is carried out in the layer containing 80% of the weight or more of amorphous calcium phosphate. Although amorphous calcium phosphate of this invention needs to coat the substrate which consists

of organic high polymers, This requires an organic high polymer for that many do not have toxicity to a living body in raw material, it is light, intensity is high, and it is comparatively cheap also in price, and there being many raw materials to which the coat of the amorphous hydroxyapatite can be carried out. Although it is preferred that the coat is carried out in this invention by calcium phosphate with an amorphous portion which contacts a body tissue at least, it is because this has the anti-thrombus nature which was excellent over the long period of time with the biocompatibility excellent in amorphous calcium phosphate. As for the thickness of the film of amorphous calcium phosphate, 0.1-200 micrometers is preferred. It is because it cannot coat with less than 0.1 micrometer uniformly industrially, and is because a possibility of this amorphous-calcium-phosphate film being eroded and disappearing is while being laid underground in the living body. It is for distortion by the difference of the rate of expansion of the substrate and amorphous calcium phosphate to temperature and humidity becoming large, and a hydroxyapatite layer's cracking easily as a result, and becoming easy to exfoliate considering the cracking as a core, if 200 micrometers is exceeded. Since time until it makes an amorphous-calcium-phosphate layer form becomes long, it is because the industrial meaning which thickens a film in this way will be lost that a manufacturing cost rises etc. The ratio of the number [ as opposed to the number of phosphorus atoms in amorphous calcium phosphate of this invention ] of calcium atoms is preferred, and it is because it is difficult 1.1-1.9, and that this obtains anti-thrombus nature sufficient except this value although it is 1.3-1.55 still more preferably.

[0009] Although it is preferred to contain magnesium ion as for amorphous calcium phosphate of this invention, this, Since there is work which controls change to crystalline hydroxyapatite [ amorphous calcium phosphate ], the magnesium ion can be, and it can control the speed of change with the quantity. Although excelled in flexibility as compared with crystalline hydroxyapatite, when an elastomer with a low elastic modulus is still coated, the concern of amorphous calcium phosphate which exfoliates under a actual service condition is high. In order to prevent this, Polymer Division with a comparatively high elastic modulus can be made into fibrous, and the direction which coated this with amorphous calcium phosphate can obtain the product excellent in flexibility.

[0010]

[Example]

[Working example 1-3] What carried out the Soxhlet extraction of the artificial blood vessel made from Dacron thread (polyethylene terephthalate) with a GOLASKI MILLIKNIT inside diameter of 6 mm of incorporated company east \*\*\*\* sale with water for 5 hours was used for the used substrate. Coating of amorphous calcium phosphate to this artificial blood vessel was performed as follows. Namely, the glass powder [nucleation glass] and the substrate which promote generation of the core of calcium phosphate in [solution (1)] among the solution which dissolved the amount of calcium phosphate exceeding saturated concentration are contacted at 36.5 \*\* for 24 hours. Predetermined carries out time immersion of the substrate with which the core of hydroxyapatite adhered to the surface at a predetermined temperature from solution (1) at the solution (2) whose concentration is still higher, and an amorphous-calcium-phosphate film is made to generate. After distilled water washed, the artificial blood vessel by which dried and the coat was carried out with amorphous calcium phosphate was obtained.

[0011][Manufacturing method of nucleation glass] The glass powder for making the core of hydroxyapatite generate was produced as follows.

[0012]

[Table 1]

$\text{CaCO}_3$ ..... 28.431g $\text{MgO}$ ..... 2.289g $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_3$ ..... 14.517g $\text{CaF}_2$ ..... 0.249g $\text{SiO}_2$ ..... 17.015g	→	<p style="text-align: center;">＜ガラスの組成＞</p> $\text{CaO}$ ..... 49.87 mol % $\text{SiO}_2$ ..... 35.46 $\text{P}_2\text{O}_5$ ..... 7.153 $\text{MgO}$ ..... 7.111 $\text{CaF}_2$ ..... 0.399
--	---	--

[0013]After impalpable-powder-izing the upper reagent using the mortar and mixing uniformly, it put into the platinum crucible and fused at 1450 \*\* for 2 hours. After passing and quenching this to a griddle, it ground using the ball mill. That whose particle diameter is 100-600 micrometers using the sieve for classification about this was taken out, and it was considered as nucleation glass after washing and desiccation.

[0014][Process of solution (1) and solution (2)] The hydroxyapatite ingredient solution of saturation \*\*\*\* supersaturation concentration was produced by the following presentations on - real target, the quantity of chloride was controlled, solution (1) was adjusted to 7.25 and solution (2) adjusted the value of pH in 36.5 \*\* to the predetermined value.

<Presentation in 1 l. of solution> solution (1) solution (2)

NaCl.....	7.996g	11.994g	NaHCO <sub>3</sub> .....	0.350g	0.525g
KCl.....	0.224g	0.336g	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> and 3H <sub>2</sub> O .....	0.228g	0.410g
MgCl <sub>2</sub> and 6H <sub>2</sub> O .....	0.305g	0.458g	CaCl <sub>2</sub> .....	0.278g	0.417g
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	0.071g	0.107g	1NHCl.....	About 45 ml	About 68 ml

Tris(hydroxymethyl) aminomethane .... 8.086g\* solution (2) removed a part for 6.057 g of sol generated through the filter with the aperture of 0.8 micrometer.

The artificial blood vessel (the Soxhlet extraction by water is performed.) which does not carry out the coat of the amorphous calcium phosphate was used for the comparative example 1 as it was.

[0015]

[Table 2]

	比較例 1	比較例 2	実施例 1	実施例 2	実施例 3
A C P 重量%	—	5 0	6 5	8 5	1 0 0
水溶液(2)のpH	—	7. 3	7. 4	7. 4	7. 6
恒温層の温度	—	4 5. 0	4 0. 0	3 6. 5	3 6. 5
コーティング膜厚(μ)	—	0. 2 5	0. 2 5	0. 3 0	0. 2 5
C a / P 比	—	1. 6 5	1. 5 2	1. 3 5	1. 3 2
抗血栓性 1ヶ月	全面血栓	全面血栓	血栓 少	血栓 無	血栓 無
3ヶ月	血栓 少	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 無
6ヶ月	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 無
吻合部肥厚 3ヶ月	中程度	殆ど無し	殆ど無し	無	無
6ヶ月	大	僅か	僅か	殆ど無し	殆ど無し

\* A C P : 非晶質リン酸カルシウム

\* C a / P 比 : リン原子の数に対するカルシウム原子の数の比

→日立製作所製 S E M S - 2 5 0 0 C を使用し、堀場製 X  
線マイクロアナライザー E M A X 3 7 0 0 を使って測定  
した。

\* コーティング膜厚(μ) : 走査型電子顕微鏡を使って計測した。

[0016][Antithrombotic and anastomotic region thickening] A part of abdominal aortas [ about 20 mm of ] of the adult dog were replaced by the artificial blood vessel, and it extracted and observed one month, three months, and six months afterward. The above result shows there being also almost no intima thickening of an anastomotic region, and having the conventional artificial blood vessel contrast and the extremely outstanding performance, while the artificial blood vessel (medical supply) of this invention is excellent in anti-thrombus nature.

[0017][Working example 4-8] Working example 4-8 shows that 0.1-200 micrometers is preferred as for the thickness of coating. The cylinder made from polyether sulphone (ICIPES4100G) the outer diameter of 3.5 mm, 2.5 mm in inside diameter, and 20 mm in length is produced. This cylinder is coated with amorphous calcium phosphate by the method according to working example 3. Coating thickness changed and adjusted time to be immersed in solution (2). Ethylene oxide gas sterilization of this sample was carried out, and a part of abdominal aorta of the rabbit was replaced. The joined part put the original blood vessel on the sample end, and fixed it with the suture.

[0018]

[Table 3]

	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
A C P 重量%	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
C a / P 比	1. 3 0	1. 3 3	1. 3 0	1. 3 4	1. 3 2
コーティング膜厚(μ)	0. 0 8	0. 1 5	2 0	1 9 0	2 1 0
抗血栓性 1ヶ月	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 無	— *
3ヶ月	血栓 中	血栓 少	血栓 無	血栓 無	— *
6ヶ月	血栓 中	血栓 無	血栓 無	血栓 無	— *

— \* : コーティング膜にひびが入り、部分的に剥離が生じたのでテスト  
ができなかった。

→実施例 7 にも比較的大きなひびが生じたが、剥離にまでは至らな  
かったのでテストする事が可能であった。

[0019]From the above result, the film thickness of amorphous calcium phosphate in the medical supply of this invention is understood that 0.1-200 micrometers is preferred.

[0020][Working example 9-13] In working example 9-13, the ratio of the number of calcium atoms to the number of the phosphorus atoms of amorphous calcium phosphate shows 1.1-1.9, and that it is 1.3-1.55 still more preferably. The sample was produced as follows. Extrusion molding of the polyurethane (Sami medical polyurethane EG60by DIKKUSU D) catheter the outer diameter of 2.0 mm, the inside diameter 1.3, and 20 cm in length is carried out, and acetone washes for 1 hour. This catheter is dipped into the 5% methanol solution of N-beta (aminoethyl)-gamma-aminopropyl trimethoxysilane, and is dried at a room temperature. This sample was immersed in the solution (2) of various hydrogen-ion densities, and predetermined amorphous calcium phosphate was coated. In this case, the magnesium ion concentration of solution (2) was changed if needed. After the done catheter gave ethylene oxide gas sterilization, it was detained as a shunt of the condition pulse of the rabbit neck, and the existence and the grade of the thrombus which took out after fixed time and adhered to the inside of a catheter estimated it.

[0021]

[Table 4]



	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
A C P 重量%	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
C a / P 比	1. 0	1. 2	1. 3 5	1. 5 0	1. 8 5	1. 9 5
コーティング膜厚(μ)	1. 2 5	1. 1 5	1. 2 0	1. 2 5	1. 3 0	1. 2 5
抗血栓性 24時間	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 無	血栓 少
48時間	血栓 中	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 少	血栓 中
1週間	血栓 中	血栓 少	血栓 無	血栓 無	血栓 少	血栓 中

[0022]

[Effect of the Invention] Although it was known well that the biocompatibility excellent in hydroxyapatite is shown, \*\* which shows the anti-thrombus nature excellent in amorphous calcium phosphate was not known until now. Using this invention, about conformity with each body tissue, it is equivalent to hydroxyapatite and the new medical supply which also added anti-thrombus nature can be provided.